



АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

1986

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра госпитальной терапии и
туберкулеза

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Составитель Хейнарт Силласту

ТАРТУ 1986

Утверждено на заседании совета медицинского факультета ТГУ
17 декабря 1985 года

ХИМИКАТ

trh.

9004

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

Антибактериальное лечение (применяются и названия "химиотерапия", "туберкулоостатическое лечение") включает в себя использование как антибиотиков, так и химиотерапевтических препаратов. Этот метод лечения в настоящее время — основной метод в лечении туберкулеза, являющийся по своей сущности этиопатогенетическим и непосредственно направленным на уничтожение возбудителя туберкулеза. С антибактериальным лечением связаны все другие методы.

В развитии антибактериального лечения туберкулеза можно выделить три важных этапа. Первым этапом был синтез и клиническое применение стрептомицина при лечении больных туберкулезом в 1944 — 1946 гг., вторым — внедрение в практику лечения гидразида изоникотиновой кислоты в 1952 — 1954 гг. и третьим — синтез этамбутола и рифампицина и их использование в клинике соответственно в 1961 — 1963 и 1966 — 1968 гг.

В 1975 г. Международный противотуберкулезный союз внес предложение подразделить противотуберкулезные препараты на три группы — на категории А, В и С. В категорию А входят самые эффективные препараты, в категорию В — препараты с менее сильным действием и в С — слабо эффективные препараты.

Основой для такого разделения служит различная бактериостатическая активность в крови противотуберкулезных препаратов, их попадание в поврежденные ткани, воздействие их на внеклеточно и внутриклеточно (фагоцитированные) расположенные возбудители туберкулеза, переносимость микроорганизма и развитие лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам.

Соответствующее разделение принято и в Советском Союзе. По действующей классификации (утвержденные МЗ СССР в 1983 г. методические указания "Химиотерапия туберкулеза легких") противотуберкулезные средства разделяются на три группы

(группа I, II и III) соответственно эффективности их действия (препараты сильной, средней и малой эффективности). Разделение применяемых антибактериальных препаратов приведено в табл. 1.

Эффективность действия антибактериальных препаратов в организме в значительной мере зависит от интенсивности обмена веществ (метаболизма) возбудителя туберкулеза, от скорости их роста и локализации по отношению к клетке, от вне- и внутриклеточного расположения. Период вспышки туберкулезного процесса характеризуется быстрым метаболизмом возбудителей туберкулеза. При этом подавляющая часть туберкулезных микобактерий расположена вне клеток, в результате чего они легче и быстрее поддаются влиянию антибактериальных препаратов. Но часть бактерий, фагоцитированных макрофагами, располагается внутриклеточно. Их метаболизм является более медленным и они труднее поддаются воздействию противотуберкулезных препаратов. Внутри- и внеклеточная активность антибактериальных препаратов представлена в табл. 2.

Международно распространено (D. A. Mitchison и J. M. Dickinson) разделение возбудителей туберкулеза на четыре субпопуляции: 1) с быстрым ростом - внеклеточно располагающиеся микобактерии; 2) растущие со средней скоростью - внеклеточно располагающиеся микобактерии; 3) с очень медленным ростом - внутриклеточно располагающиеся микобактерии и 4) "спящие" или находящиеся в состоянии персистирования микобактерии. Наилучшая эффективность лечения наблюдается при двух первых субпопуляциях. Особое значение имеют внутриклеточно расположенные и медленно растущие субпопуляции, которые плохо поддаются антибактериальному лечению. Получение терапевтического эффекта при микобактериях, находящихся в спокойном состоянии ("спящих", не метаболизирующих), является весьма сомнительным, эффект может отсутствовать. Персистирующие микобактерии можно определить микроскопически, но не бактериологически, так как они не растут на питательных средах. Одной из разновидностей является их трансформация в L-формы.

Большое значение кроме скорости роста имеет дополнительно и pH среды. Нейтральное pH характеризуется прежде

Таблица 1

Группы антибактериальных препаратов

Группа	Препарат
I	Изониазид, рифампицин
II	Стрептомицин, этамбутол, этионамид (протионамид), пиразинамид, канамицин, виомицин, циклосерин
III	ПАСК, тиацетазон

Таблица 2

Внутри- и внеклеточная активность антибактериальных препаратов

Препарат	Активность
Изониазид Рифампицин Этамбутол Этионамид Циклосерин	Внутри- и внеклеточная
Стрептомицин Канамицин Виомицин	Пониженная внутриклеточная
Пиразинамид	В основном внутриклеточная
ПАСК Тиацетазон	Бактериостаз

всего быстрым и средним ростом возбудителей туберкулеза, кислая среда – как средним, так и медленным их ростом.

С 1980 г. по рекомендации Комитета по лечению Международного противотуберкулезного союза рекомендуется считать 6 препаратов основными, главным образом применяемыми в медицинской практике лечения туберкулеза. Ими являются: изониазид, рифампицин, стрептомицин, пипразинамид, этамбутол и тиацетазон. Тиацетазон широко применяется в развивающихся странах из-за его антибактериального действия, простоты технологии изготовления и из-за его дешевизны.

Действие противотуберкулезных препаратов еще не ясно. Значение имеют следующие основные механизмы действия:

1. Торможение целостности стенки клетки бактерий. У бактерий – довольно сильная стенка клетки. Она имеет защитную функцию, обусловленную большим внутриклеточным осмотическим давлением. Повреждение стенки, особенно в гипотонической среде, нарушает целостность клетки. Таким механизмом действия, например, обладает цикloserин.

2. Торможение синтеза протеинов. Синтез протеинов является важным для роста и функционирования микроба. Он прежде всего связан со способностью внутриклеточных рибосом синтезировать необходимые протеины. Способность синтезировать протеины рибосомами тормозят такие противотуберкулезные препараты, как стрептомицин и канамицин (возможно, и виомицин).

3. Торможение синтеза нуклеотидов нуклеиновых кислот и их метаболизма. Синтез DNA имеет существенное значение для жизни и функционирования микроба. Так, рифампицин тормозит RNA-полимеразу, а вместе с тем и образование рибонуклеиновой кислоты. ГИНК, вероятно, тормозит синтез DNA, этамбутол, в свою очередь, – синтез RNA.

Учитывать нужно и торможение функции цитоплазматической мембраны клетки микробов прямым или косвенным способом (ГИНК?), воздействие на разные звенья интермедиарного обмена веществ бактерии (например, торможение синтеза фолиевой кислоты – ПАСК).

Изониазид или гидразид изоникотиновой кислоты и его производные. Химиотерапевтическое средство. Основным препаратом является изониазид (в отечественной литературе раньше использовалось и название "тубазид") или ГИНК. Его дериватами (гидразонами) являются фтивазид, метагид и салюзид растворимый. Гидразоны отличаются от ГИНК в определенной степени по химическому строению, а также по некоторым фармакокинетическим свойствам.

Препараты группы ГИНК применяются в основном перорально. Часть из них можно применять и подкожно или внутримышечно (салюзид растворимый), внутривенно (ГИНК, салюзид растворимый) капельно или методом экспресс (И. М. Бондарев), интра-трахеально или интраплеврально, или ингаляционно (ГИНК, салюзид растворимый), но и ректально (ГИНК).

Все препараты ГИНК характеризуются высоким антибактериальным действием к туберкулезным микобактериям, прежде всего в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Устойчивыми к ним являются только атипичные микобактерии. ГИНК имеет наибольшее антибактериальное действие. Это особенно важно в отношении быстрого метаболизма, быстро размножающихся бактерий. Поэтому в настоящее время ГИНК и является наиболее часто используемым противотуберкулезным препаратом.

ГИНК после приема внутрь довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро дает высокую концентрацию в крови. Максимальное содержание активной ГИНК в крови достигается через 1,5 - 2 часа. Из-за низкого молекулярного веса ГИНК имеет высокую способность диффундирования в ткани и в полости тела. Ее концентрация высокая в экссудативных очагах, меньше - в распаде (в стенке, в содержании) и еще меньше - в инкапсулированных очагах казеоза. Терапевтический уровень достигается в цереброспинальной жидкости, в полости плевры и перитонеума. ГИНК выделяется относительно быстро, главным образом почками, меньше через кишечник. В организме возможно развитие процесса инактивации ГИНК. Это связано с

* См. табл. 3.

Таблица 3

Антибактериальные препараты I группы

Препарат	Применение и дозы	Основные токсико-аллергические побочные явления
I	2	3
Isoniazidum	Перорально 0,3-0,6 (0,9*) или 5-10 (15*) мг/кг. Обычно однократно.	Невротоксичность: парестезии, периферический неврит (полиневрит), головные боли, раздражение и торможение центральной нервной системы. Гепатотоксичность: гепатит до тяжелого поражения печени (до некроза). Гиперчувствительность: сыпь кожи, повышение температуры, артрит. Недостаточность витамина В ₆ .
Phthivazidum	Перорально 0,5-1,5 (2,0*) или 20-25 мг/кг. В один, два или три приема.	При производных ГИНК токсико-аллергические побочные явления в основном аналогичные. Несколько реже встречаются явления со стороны центральной нервной системы.
Methazidum	Перорально 1,0 (1,5-2,0*) или 15-20 мг/кг. В один или два приема.	

I	2	3
Saluzidum solubile 5 %	Интрамускулярно 0,5-1,0 (2,0*) или 15-18 мг/кг. В два или три приема.	
Rifampicinum	Перорально 0,45- 0,6 (0,9*)** или 10-15 мг/кг. Обычно однократ- но натощак.	Гепатотоксичность: легко- образный гепатит, в большинстве транзитор- ный. Явления раздражения желу- дочно-кишечного тракта: тошнота, отсутствие ап- петита, боли. Явления со стороны крови: лейкопения, агранулоци- тоз, анемия.

* Максимальная суточная доза.

** Побочные явления, особенно гепатотоксичность, чаще встре-
чаются при дозах выше 600 мг.

частичным ацелированием ГИНК в печени в ацелизониазид под влиянием фермента ацетилтрансферазы. От количества этого фермента, что генетически детерминировано, одновременно зависит также скорость ацелирования и инактивирования. Одновременное применение с ГИНК салицилатов и солей параамино-салициловой кислоты замедляет ацелирование ГИНК, сохраняя более высокую концентрацию в сыворотке. Скорость инактивирования ГИНК можно определить лабораторно. Соответственно различают т. н. сильные (быстрые) и слабые (медленные) инактиваторы.

ГИНК в основном переносится хорошо. Чаще всего проявляющиеся побочные явления имеют неврологический характер: парестезии, периферический неврит, полиневрит, головные боли,

депрессия или эуфория – состояние возбуждения, иногда даже психозы. Их появление, как правило, зависит от применяемой дозы препарата, функции почек и чаще всего наблюдается у больных-алкоголиков и у больных с ослабленной реактивностью. Более трудным побочным действием является развитие лекарственного гепатита – расстройства в функции печени до тяжелого иктерического состояния на фоне соответствующих клинических симптомов. В развитии гепатита важное значение имеет функциональное состояние печени (прежде всего на основе билирубина сыворотки и показателя трансаминаз) до начала лечения ГИНК. Развитие гепатита чаще всего наблюдается у людей пожилого возраста и у алкоголиков. При более длительном применении ГИНК возможно развитие нарушения обмена витамина В₆ (пиридоксина) и развитие анемии. Редко выступает и гиперчувствительность – сыпь кожи, повышение температуры тела, боль в суставах и др.

Важно быстрое обнаружение возможных побочных явлений по жалобам больного, а также на основе изучения функционального состояния печени и почек. Большое значение имеет применение витамина В₆, прежде всего внутримышечно 30 – 50 мг и больше в сутки. Желательно также использовать витамин В₁ (тиамин) и АТФ. Наш опыт (вместе с М.Данилович и Э.Лайсаар) показал, что довольно эффективным лекарством при появлении функциональных расстройств печени является препарат катерген (фирма "Зума") (1,0 х 3 в день). Этот гепатопротективный препарат позволяет довольно быстро нормализовать функцию печени.

Во время лечения ГИНК туберкулезные бактерии, которые в начале были каталаз-позитивными, в процессе лечения превращаются в каталаз-негативные (М.Тюри). В то же время происходит и некоторое ослабление их вирулентности.

Рифампицин. Это – полусинтетический и терапевтически значительно более активный дериват оригинального антибиотика рифампицина В (получен из *Streptomyces mediterranei*). Рифампицин (рифампин, римактан, бенемидин и др.) является одним из самых активных препаратов в отношении всех туберкулезных микобактерий, включая и атипичные микобактерии. Он также высоко активен в отношении грамположительных и грамотри-

рицательных (включая и *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий, в некоторой степени и отдельных DNA-вирусов. Поэтому в настоящее время рифампицин — один из самых сильнодействующих препаратов вообще.

Рифампицин обычно применяется перорально в виде капсул. Однократная суточная доза принимается утром за 30 мин до еды. Наличие пищи в желудке значительно замедляет всасывание препарата и достижение соответствующей терапевтической концентрации в крови (максимальный уровень достигается через 2 — 3 часа). Разработан препарат для парентерального введения (фирма "Ciba-Geigy").

Рифампицин дает высокую концентрацию в экссудативных очагах специфического воспаления. Концентрация меньше в полостях тела (например, в полости плевры) и в соответствующих жидкостях (например, в цереброспинальной жидкости). Особенно сильно влияет на быстрорастущие, но и на микобактерии, растущие со средней скоростью. Действие его проявляется как на внутриклеточные, так и на внеклеточные возбудители туберкулеза. Оно является немного меньшим в кислой среде по сравнению с нейтральной.

Рифампицин дает особенно высокую концентрацию в желчном пузыре и в печени, меньше — в моче. Выделяется в основном через желчь-печень-кишечник и почки. Во время лечения рифампицином моча (пот, слюна и др.) окрашивается в оранжево-красный цвет. Это безвредное явление, и его можно применять как контрольный тест использования рифампицина.

Переносится в основном хорошо. Может иметь гепатотоксическое действие при появлении соответствующих жалоб и сдвигов в функциональных показателях печени. Могут появиться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, потеря аппетита, боли), очень редко наступает резкая недостаточность почек (чаще у тех, у которых появляются нарушения в функции печени), изменения в крови (лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия). Рифампицин тормозит действие антикоагулянтов (особенно типа варфарин). Имеет иммуносупрессивное действие. Иногда возможна сыпь кожи и другие аллергические явления.

При использовании препарата важно уделять внимание

функциональному состоянию печени до начала (особенно у алкоголиков), а также в течение лечения рифампицином. При наличии побочных явлений показано использование катергена, витаминов группы В (особенно В_I и В₁₂) и антигистаминных препаратов.

При интермиттирующем использовании рифампицина, особенно в высоких дозах (например, более 15 мг/кг), возможно появление рифампицинзависящих антител вместе с разными клиническими симптомами. Более типичным является т. н. "гриппоподобный синдром" с повышением температуры тела, головной болью, болью в мышцах и недомоганием. Соответствующие жалобы появляются через 1 - 2 часа после применения рифампицина, и их продолжительность значительно зависит от принятой дозы рифампицина и интервалов между приемами препарата. При больших дозах и длинных перерывах жалобы более продолжительны. Соответствующее состояние требует уменьшения дозы, редко - и отмены (обычно временно) препарата. Тяжелым побочным явлением может быть острая недостаточность почек и развитие тромбоцитопенической пурпуры. Последние требуют быстрого прекращения применения рифампицина и отмены его. Иногда возможно и возникновение острой гемолитической анемии.

Рифампицин является средством, резко повышающим активность ферментов печени. Поэтому он может активизировать метаболизм одновременно применяемых других медикаментов. Особенно это нужно учитывать при применении кортикостероидов, эстрогенов (контрацептивные средства), дигиталиса и перорально применяемых противодиабетических препаратов.

Препараты II группы*

Стрептомицин и его производные. Основным препаратом является стрептомицин, производными - дигидрострептомицин и стрептомицин хлоркальциевый комплекс и дигидрострептомицин-пантотенат. Сюда можно отнести также комбинацию стрептомицина и дигидрострептомицина с другими противотуберкулезными

* См. табл. 4.

Таблица 4

Антибактериальные препараты II группы

Препарат	Применение и дозы	Основные токсико-аллергические побочные явления
1	2	3
Streptomycini sulfas	Интрамускулярно 0,5-1,0 (1,0*) или 15 мг/кг. В один или два приема.	Ототоксичность: расстройство равновесия, понижение слуха. Нефротоксичность: альбуминурия, гематурия, цилиндрурия. Невротоксичность: парестезии, периферический неврит (полиневрит). Гиперчувствительность: анафилактический шок, сыпь кожи.
Streptomycini et calcii chloridum	- " -	При производных стрептомицина токсико-аллергические побочные явления в основном аналогичные.
Dihydrostreptomycini sulfas	- " -	Дигидрострептомицин является в некоторой степени более ототоксическим, но реже вызывает вестибулярные и аллергические побочные явления, особенно в сочетании с пантотеновой кислотой.
Dihydrostreptomycini pantothenas	- " -	
Streptosoluzidum	0,5-1,0 (2,0*) - " -	
Pasomycinum	0,5-1,0 (1,0*) - " -	

1	2	3
Ethambutolum	Перорально 1,0-1,8 (1,8*) или 15-25 мг/кг. Обычно одно-кратно.	Невротоксичность: неврит n. optici, редко периферический неврит. Гиперчувствительность: сыпь кожи, повышение температуры.
Ethionamidum	Перорально 0,5-0,75 (1,0*) или 10-20 мг/кг. В два, три или четыре приема.	Гепатотоксичность: легко-образный гепатит до тяжелого поражения печени. Невротоксичность: парестезии, периферический неврит, головные боли, депрессия. Явления раздражения желудочно-кишечного тракта: отсутствие аппетита, тошнота, боли, рвота, понос. Гиперчувствительность: сыпь кожи.
Prothionamidum	- " -	- " - В некоторой степени лучше переносится.
Pyrazinamidum	Перорально 1,5-2,0 (2,5*) или 20-30 мг/кг. В два, три или четыре приема.	Гепатотоксичность: легко-образный гепатит до тяжелого поражения печени. Явления раздражения желудочно-кишечного тракта: отсутствие аппетита, тошнота, боли. Повышение мочевой кислоты в крови, артралгия, повышение светочувствительности.

I	2	3
Kanamycini sulfas	Интрамускулярно 0,5-1,0 (1,0*) или 15-20 мг/кг.	Ототоксичность: рас- стройства равновесия, понижение слуха. Нефротоксичность: альбу- минурия, гематурия, ци- линдрурия. Гиперчувствительность: сыпь кожи.
Viomycini sulfas	Интрамускулярно 0,5-1,0 (1,0*) или 15-20 мг/кг.	Ототоксичность: рас- стройства равновесия, понижение слуха. Нефротоксичность: альбу- минурия, гематурия, ци- линдрурия. Гиперчувствительность: сыпь кожи. Расстройства обмена элект- ролитов (Na, K, Mg).
Cycloserinum	Перорально 0,5- 0,75 (1,0*) или 10-15 мг/кг.	Невротоксичность: головные боли, тремор, галлюцина- ции, раздражение и тор- можение центральной нервной системы, судоро- ги до эпилептиформ- ных.

препаратами - стрептосалюзид (стрептомицин с салюзидом) и пасомидин (дигидрострептомицин с парааминосалициловой кис-
лотой).

Стрептомицин и дигидрострептомицин различаются друг от
друга только по химическому составу. Комбинированные препа-
раты соединяют их разные свойства или для повышения тера-
певтического эффекта, или для уменьшения побочных явлений.

Препараты этой группы применяются парентерально в основном внутримышечно (обычно 1,0 г в сутки). Однако их можно использовать и в виде аэрозолей или применять прямо в полость плевры, каверну, бронх.

Стрептомицин по своей сущности принадлежит к группе аминогликозидов, был выделен из *Streptomyces griseus*. Имеет довольно широкий спектр действия. Помимо сильного антибактериального действия на туберкулезные микобактерии (что в некоторой степени слабее выражено в отношении атипичных микобактерий) стрептомицин обладает и сильным действием против разных грамотрицательных и меньше против грамположительных бактерий. Ввиду этого его можно использовать в комбинации с другими препаратами и при лечении некоторых неспецифических процессов, например, пневмонии (особенно при пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae* и *H. influenzae*).

Максимальная концентрация достигается в крови через 1 час после 1,0 г внутримышечного применения препарата. Действует прежде всего на быстро размножающиеся туберкулезные микобактерии, значительно меньше — на медленно размножающиеся и внутриклеточно расположенные бактерии. Действие стрептомицина проявляется прежде всего в нейтральной среде, слабее выражено в очагах казеоза, с превалированием кислой среды.

Из-за высокого молекулярного веса стрептомицин не диффундирует хорошо в ткани и полости тела (плевральная, брюшная). Например, в цереброспинальной жидкости его концентрация незначительна для получения терапевтического эффекта. Но она значительно выше в полости плевры. Выделяется из организма (в большинстве в неизмененном виде) главным образом почками через 10 — 12 часов после применения.

В настоящее время значение стрептомицина в антибактериальном лечении туберкулеза в некоторой степени уменьшилось. Это объясняется более распространенным использованием ГИИК, рифампицина и этамбутола. Но он незаменим в химиотерапии туберкулеза.

Препараты этой группы относительно токсичные. Характерным и опасным побочным действием является ототоксичность — повреждение 8-ой пары черепно-мозговых нервов. Соответственно появляются вестибулярные (головокружение, нарушения рав-

новесия) или кохлеарные (ослабление слуха, особенно в отношении высоких тонов, до глухоты) нарушения. Довольно часто выступает и нефротоксичность — альбинурия, гематурия, цилиндрурия. Иногда наблюдаются и парестезии, периферический неврит, лейкопения, тромбоцитопения, а также гепатит. Одним из опаснейших побочных действий является гиперчувствительность до появления анафилактического шока. Возможно появление сыпи кожи и повышение температуры тела.

Во избежание возникновения аллергических побочных явлений всегда перед началом лечения стрептомицином необходимо определить чувствительность к нему. Позднее, во время лечения, следует уделять должное внимание появлению ототоксических нарушений, включая и периодические аудиометрические исследования. Важно следить за функциями почек (особенно учитывая показатели почечного клиренса и мочевины). При наличии нарушений в функции почек противопоказано применение стрептомицина (опасность развития кумуляции). Рекомендуется применение витамина В₁ и АТФ. Использование кальций-пантотената уменьшает развитие возможных побочных явлений. При появлении аллергических явлений рекомендуется использование антигистаминных препаратов. Препараты этой группы не комбинируются с другими отонефротоксическими препаратами.

Этамбутол. Химиотерапевтический препарат. Этамбутол (миамбутол) обладает сильным антибактериальным действием ко всем туберкулезным, а также (хотя в некоторой степени меньше выражено) атипичным микобактериям. Из-за такой высокой активности этамбутол является одним из наиболее употребляемых противотуберкулезных препаратов. Применяется в виде таблеток перорально. Довольно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, и это не зависит от наличия пищи в желудке. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 — 3 часа. Влияет прежде всего на быстро размножающиеся бактерии. Действие выражено как при внутри-, так и внеклеточном расположении микобактерий (внутриклеточная активность выше при высоких дозах). Выделяется в основном с мочой, некоторая часть с желчью.

Применение этамбутола в основном переносится хорошо.

Свойственным ему побочным действием является повреждение зрительного нерва в виде ретробульбарного неврита. Появляется ослабление зрения, уменьшение поля зрения или чаще нарушается дифференцировка цветов, прежде всего зелено-красного. Соответствующие побочные явления зависят от дозы применяемого препарата и от функции почек (из-за опасности кумуляции!). Возможно и развитие расстройств желудочно-кишечного тракта, головные боли и парестезии (например, на ногах). Иногда могут отмечаться и аллергические явления, как сыпь кожи, повышение температуры тела.

Для предупреждения развития побочных явлений рекомендуется использовать относительно маленькие дозы препарата (обычно 15 – 20 мг/кг), проводить систематический офтальмологический контроль, а также наблюдение за функцией почек. Рекомендуется также использовать витамин В₁ и АТФ, антигистаминные препараты. Требуется большая осторожность (если вообще не противопоказано) при лечении этамбутолом больных с нарушениями функции почек и зрения (например, диабетическая ретинопатия, катаракта и др.).

Этионамид. Химioterпевтическое средство. Гомологом этионамида является протионамид. Лишь немного различаются по своему химическому строению. Оба по своей химической структуре связаны как с гидразидом изоникотиновой кислоты, так и с тиацетазоном. При этом туберкулостатическая активность протионамида в некоторой степени превышает активность этионамида. Действуют на все микобактерии, включая и атипичные. Терапевтическая эффективность этионамида и протионамида ниже и токсичность сильнее, чем у препаратов I группы. Имеется перекрестная резистентность с тиосемикарбозонами (см. тиацетазон). Применяется обычно в виде таблеток перорально. Этионамид можно применять также внутривенно и ректально в виде свечек.

Этионамид всасывается из кишечного тракта относительно медленнее, чем протионамид. Максимальная концентрация в крови при протионамиде достигается через 2 часа, при этионамиде – через 6 часов. Особенно оба препарата действуют на быстро размножающиеся микобактерии. Действие выражено как

при внутри-, так и внеклеточном расположении. Активность их более сильная в кислой среде (например, в очагах казеоза). Выделяется глазным образом почками.

Наиболее часто наблюдающееся побочное явление — раздражение желудочно-кишечного тракта: потеря аппетита, боли, тошнота, рвота. Эти симптомы чаще проявляются при этионамиде, реже при протионамиде. Оба препарата имеют гепатотоксическое (до тяжелого поражения печени), невротоксическое (периферический неврит, парестезии, головные боли, депрессивные и психотические состояния) действие. Возможно развитие импотенции, гинекомастии, нарушений в менструальном цикле, также аллергических явлений (сыпь, стоматит).

Для предупреждения побочных явлений необходимо соблюдение режима питания — применение препарата во время еды, особенно после еды, часто с желудочным соком. Важен систематический контроль за функцией печени. При появлении побочных явлений показано применение катергена, никотинамида, никотиновой кислоты и витамина В₆. Протионамид обычно переносится лучше, чем этионамид, поэтому он чаще используется при выраженной плохой переносимости.

Пиразинамид. Химиотерапевтический препарат. Аналог никотинамида. Пиразинамид имеет очень высокое антибактериальное действие в отношении *M. tuberculosis*, но значительно слабее — в отношении *M. bovis* и атипичных микобактерий. В отличие от других антибактериальных препаратов действие пиразинамида максимально в кислой среде (при pH 5,5 — 5,8). Поэтому показано рекомендовать его применение при лечении процессов казеозного характера, например, при туберкуломах, казеозных лимфаденитах и др. Пиразинамид диффундируется довольно хорошо в ткани и в полости тела, он является эффективным и при лечении туберкулезного менингита. Пиразинамид влияет как на медленно размножающиеся, так и на внутриклеточно (фагоцитированные) расположенные микобактерии. Поэтому пиразинамид в настоящее время нашел очень широкое применение в лечении больных туберкулезом, как при свежих, так и при хронических формах.

Применяется перорально после еды. Всасывается относи-

тельно медленно из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается примерно через 3 часа. Выделяется из организма главным образом почками, небольшая часть — с желчью.

Из побочных явлений на первом месте — гепатотоксичность и явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Токсичность пиразинамида связана с применяемой дозой. Необходимо наблюдение за функцией печени до начала и во время лечения пиразинамидом. Во время лечения возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови — развитие гиперурии с синдромом (уремический артрит) подагры. Типично появление артралгии, особенно в первые месяцы лечения. Болезненность может возникать как в маленьких, так и в больших суставах, например, в лучезапястных, коленных и плечевых суставах. Эти явления обусловлены торможением секреции мочевой кислоты в почечных тубулях основным метаболитом пиразинамида — пиразиниловой кислотой. Во избежание этого необходимы периодические определения концентрации мочевой кислоты в крови. Возможно и развитие повышения чувствительности к свету. Редко выступают аллергические явления (главным образом в виде повышения температуры тела). Ликвидация побочных явлений направлена прежде всего на нормализацию функции печени (катерген, витамин В₁₂, глюкокортикостероиды и др.), на устранение раздражений желудочно-кишечного тракта и на нормализацию концентрации мочевой кислоты.

Канамицин. Антибиотик из *Streptomyces kanamyceticus*. Действие аналогично действию стрептомицина. Относится к группе аминогликозидов и действует на все микобактерии (особенно на *M. tuberculosis*), включая атипичные. Влияет и на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии (в том числе на *E. coli* и *Kl. pneumoniae*). Поэтому используется и при лечении неспецифической патологии, например, при лечении пневмонии. Действие канамицина слабее, чем стрептомицина. Существует односторонняя перекрестная резистентность со стрептомицином и виомицином. Стрептомицинорезистентные штаммы являются чувствительными к канамицину и виомицину. Канамицинорезистентные штаммы чувствительны к виомицину. Виомициноре-

зистентные штаммы не чувствительны как к стрептомицину, так и к канамицину.

Назначается преимущественно парентерально – внутримышечно. Возможно назначение также интратрахеально, в аэрозолях или локально.

Максимальная концентрация в крови достигается через 1 – 2 часа. Действие сильнее в щелочной среде и слабее в кислой. Влияет на быстро размножающиеся микобактерии, в первую очередь на внеклеточные. Выделяется преимущественно через почки.

Побочные явления и их предотвращение аналогичны препаратам группы стрептомицина (см. стрептомицин и его производные). Так как на первом месте из побочных явлений находится ототоксичность и нефротоксичность, то эти препараты нельзя между собой комбинировать. Аллергические побочные явления у канамицина встречаются относительно редко (в основном сыпь кожи).

Виомицин. Антибиотик группы аминогликозидов. Используется также название "флоримицин". Получают из *Streptomyces vi-naceus* (или *Streptomyces rufus* var. *Floridiae*). Действует на возбудители туберкулеза (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), меньше на атипичные. Антибактериальное действие виомицина значительно слабее, чем у стрептомицина. Так как наблюдается односторонняя перекрестная резистентность между стрептомицином, канамицином и виомицином (стрептомицино- и канамицино-резистентные штаммы чувствительны к виомицину; виомицинорезистентные штаммы не чувствительны к стрептомицину и канамицину), то показана следующая очередность использования препаратов: стрептомицин, канамицин, виомицин.

Назначается парентерально – внутримышечно. Максимальная концентрация в крови достигается примерно через 1 час. Действие проявляется сильнее в щелочной среде на быстро размножающиеся и внеклеточно расположенные микобактерии. Выделяется через почки. При нарушении функции почек возникает опасность кумуляции.

Побочные явления виомицина и их предотвращение аналогичны препаратам группы стрептомицина и канамицина (см. стрепто-

мицин и его производные; канамицин). Но виомицин по сравнению с ними более токсичен, поэтому и использование его в клинической практике ограничено. Помимо типичных токсико-аллергических побочных явлений (аллергические явления у виомицина так же, как и у канамицина встречаются относительно редко по сравнению со стрептомицином) могут наблюдаться нарушения в электролитном обмене, в первую очередь за счет потери Na, K и Mg, меньше — Ca. Потеря электролитов (прежде всего гипскалиемия) может быть настолько сильной, что отражается в изменениях на ЭКГ. Это в свою очередь вызывает необходимость при использовании препарата производить систематический контроль электролитов.

Циклосерин. Оригинальный антибиотик из *Streptomyces orchidaceus*, в настоящее время изготавливается синтетически. Действует на все микобактерии, особенно на *M. tuberculosis* и *M. bovis*, включая атипичные. Благодаря широкому спектру влияет и на некоторые грамположительные и грамотрицательные (включая *E. coli*) бактерии и др. Так как дает высокую концентрацию в моче, используется при урологических инфекциях.

Назначается перорально в таблетках до еды. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 — 3 часа. Действует в первую очередь на быстро размножающиеся внеклеточно расположенные микобактерии, но эффективен также при внутриклеточной локализации. Выделяется с мочой. Может кумулироваться, особенно при наличии расстройств функции почек.

Циклосерин относительно токсический препарат. На первом месте — невротоксичность, особенно действие на центральную нервную систему. Могут возникнуть тремор, расстройства равновесия, головные боли, галлюцинации, возбужденное состояние вплоть до эпилептиформных судорог, а также бессонница, депрессии и ослабление памяти. Невротоксичность связана с употребляемой дозой препарата. Показано назначение глутаминовой кислоты, аминалона, витамина B₆, АТФ и седативных препаратов. Важным является контроль за функцией почек (опасность кумуляции). Лечение противопоказано больным с поражением центральной нервной системы, эпилепсией и алкоголикам. В настоящее время используется в основном в условиях стационара.

Препараты III группы*

Парааминосалициловая кислота и ее производные. Химиотерапевтическое средство. В оригинале — парааминосалициловая кислота (ПАСК), используются в основном ее производные: натриевая (ПАСК-Na) или кальциевая соль (ПАСК-Ca). Для производных парааминосалициловой кислоты характерно противотуберкулезное действие (которое слабее по сравнению с предыдущими препаратами) в первую очередь в отношении *M. tuberculosis*, немного меньше — *M. bovis* и атипичных форм. Раньше — широко использованный антибактериальный препарат. В настоящее время роль ПАСК в лечении туберкулеза в развитых странах значительно снизилась, в первую очередь за счет применения рифампицина и этамбутола как эффективных, более широко используемых препаратов, а также за счет относительно частых побочных явлений производных парааминосалициловой кислоты.

Производные парааминосалициловой кислоты назначаются перорально в основном в таблетках или гранулах в одноразовой дозе утром после еды или делятся на две — три части в зависимости от толерантности. ПАСК-Na (3 %) вместе со стабилизирующим веществом ронгалитом назначается также интравенно. Всасываются относительно хорошо из желудочно-кишечного тракта (ПАСК-Ca всасывается медленнее). Не диффундирует хорошо в разные полости (например, в брюшную полость). Действует на быстро размножающиеся, внеклеточно расположенные микобактерии.

В организме (в первую очередь в печени) в результате ацетилирования образуются инактивные метаболиты. Выделяются из организма с мочой. Возможна кумуляция при снижении выделительной функции почек.

В побочных действиях относительно часто доминируют явления со стороны желудочно-кишечного тракта: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли, вздутие, понос и др. Может возникнуть поражение печени вплоть до желтухи. Реже возникает гипотиреоз. Возможны аллергические проявления: сыпь кожи, повышение температуры тела, кожный зуд, инфильтраты в

* См. табл. 5.

Таблица 5

Антибактериальные препараты III группы

Препарат	Применение и дозы	Основные токсико-аллергические побочные явления
I	2	3
Natrii para-aminosalicylas	Перорально 6,0-12,0 (10,0 - 12,0*) или 150-200 мг/кг. В один, два или три приема.	Явления раздражения желудочно-кишечного тракта: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли, вздутие, понос. Гиперчувствительность: сыпь кожи, повышение температуры.
Calcii para-benz-aminosalicylas (Verascum)	- " -	- " - В некоторой степени лучше переносится.
Thioacetazolum	Перорально 0,1-0,15 (0,15*) или 0,5-1,5 мг/кг. В два или три приема.	Гепатотоксичность: легко-образный гепатит до тяжелого поражения печени. Нефротоксичность: альбуминурия, гематурия, цилиндрурия. Явления со стороны крови: лейкопения, агранулоцитоз. Гиперчувствительность: сыпь кожи.
Soluthizonum	В виде аэрозоля. 1-2 %-ный раствор. См. дозы тиацетазона.	- " -

легких с эозинофилией и т. д.

Чтобы избежать побочных явлений, важно соблюдать режим питания и употребления препарата: назначается обычно после еды с молоком или щелочной минеральной водой. ПАСК-Са переносится сравнительно лучше. Не рекомендуется одновременно принимать ацетилсалициловую кислоту (аспирин). Парааминосалициловая кислота обладает характерными свойствами салицилатов и особенно вместе с ацетилсалициловой кислотой может вызвать у аллергических больных бронхоспазм или аспириновую астму (простагландиновую астму). Парааминосалициловая кислота также снижает действие антикоагулянтов. Необходима осторожность (или вообще противопоказано применение препарата) при патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и почек.

Тиоацетазон. Химиотерапевтическое средство, относится к числу тиосемикарбазонов. Распространен за рубежом в основном под названием "Тибон". Растворимое производное тиосемикарбазона называется солютизоном (можно использовать в аэрозолях, интратрахеобронхиально, локально).

Тиоацетазон действует на все возбудители туберкулеза, но значительно слабее на атипичные микобактерии. Назначается преимущественно перорально в таблетках. Всасывается хорошо, дает максимальную концентрацию через 2-4 часа. Выделяется из организма в основном почками, незначительная часть — также желчью.

Клиническое использование значительно уменьшается из-за токсичности тиоацетазона, вследствие чего препарат реже находит применение. Обладает перекрестной резистентностью с этамбутолом и этион- и протионамидом (хотя по другим свойствам от них резко отличается).

Типичное побочное явление — гепатотоксичность, явления со стороны крови (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения), нефротоксичность (альбуминурия). Могут быть головные боли, отек мозга, явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли), а также аллергическая сыпь кожи. Для установления возможных побочных явлений важно периодически производить клинико-лабораторный контроль (функ-

циональные показатели печени, анализ крови и мочи). Как было отмечено, препарат используют относительно редко из-за его токсичности, и в основном в условиях стационара.

* * *

Дозы антибактериальных препаратов для детей и подростков приведены в табл. 6.

Некоторые другие препараты

Капреомицин. Антибиотик из *Streptomyces capreolus*. Принадлежит к группе аминогликозидов. Активен в отношении *M. tuberculosis* и *M. bovis*, меньше к атипичным микобактериям. Слабо влияет и на некоторые грамположительные и -отрицательные бактерии. Существует полная перекрестная резистентность с виомицином и частная - с канамицином. Антибактериальное действие капреомицина меньше действия стрептомицина, но больше, чем у канамицина. Так как отсутствует перекрестная резистентность со стрептомицином, возможно применение капреомицина при наличии резистентности к стрептомицину.

Применяется парентерально - внутримышечно (*Capreomycini sulfas*, дозы идентичны дозам при стрептомицине). Максимальная концентрация капреомицина в крови создается через 1 - 2 часа. Действует главным образом в щелочной среде, влияя на быстро размножающиеся и внеклеточно расположенные микобактерии. Он в некоторой степени оказывает действие и при внутриклеточном расположении. Выделяется из организма с мочой.

Побочные явления и их предупреждение при капреомицине в общем идентичны тем, которые наблюдаются при стрептомицине, канамицине и виомицине (см. соответственно стрептомицин и его производные, канамицин, виомицин). Ото- и нефротоксичность ограничивает клиническое применение капреомицина. Особое значение имеет контроль за выделительной функцией почек (опасность кумуляции!). Кроме того, капреомицин может вызвать и прямое поражение почек (повышение концентрации креатинина в крови и моче, патология осадка). Поэтому он противопоказан при патологии почек. Из побочных явлений возможна и гепатотоксичность, и развитие гипокалемии, реже гипокальцемии. Ал-

Таблица 6

Дозы антибактериальных препаратов
для детей и подростков

Препарат	Доза на 1 кг веса	Максимальная суточ- ная доза
Isoniazidum	5-8 и 10 мг/кг; при тяжелых рас- пространенных процессах, а так- же при сильных инактиваторах до- зу ГИНК можно по- высить до 15-20 мг/кг	Не более 0,5 г
Phthivazidum	20-30 и 40 мг/кг	Не более 1,5 г
Methazidum	20-30 мг/кг	Не более 1,0 г
Rifampicinum	8-10 мг/кг	Не более 0,45 г
Streptomycinum	15-20 мг/кг	Не более 0,5 г для детей и не более 1,0 г для подростков
Ethambutolum	20-25 мг/кг	Не более 1,0 г
Ethionamidum	10-20 мг/кг	Не более 0,75 г
Prothionamidum	10-20 мг/кг	Не более 0,75 г
Pyrazinamidum	20-30 мг/кг	Не более 1,5 г
Kanamycinum	15-20 мг/кг	Не более 0,5 г для детей и не более 0,75 г для подрост- ков
Viomycinum	15-20 мг/кг	Не более 0,5 г для детей и не более 0,75 г для подрост- ков
Cycloserinum	10-20 мг/кг	Не более 0,75 г
Acidum natrii para-aminosalici- cylus	150-200 мг/кг	Не более 8-10 г
Thioacetazonum	0,5-1,0 мг/кг	Не более 0,05 г

Низкие суточные дозы применяются для химиопрофилактики, высокие - при остром и тяжелом течении туберкулезного процес-са.

аллергические побочные действия выступают редко. Относительно более частым проявлением гиперчувствительности является эозинофилия.

Амикацин. Антибиотик, принадлежит к группе аминогликозидов, дериват канамицина. Влияет особенно на *M. tuberculosis*, меньше — на другие микобактерии. Отсутствует перекрестная резистентность с другими противотуберкулезными препаратами. Влияет и на некоторые грамотрицательные бактерии.

Применяется парентерально — внутримышечно (*Amikacinum sulfas*, обычно 1,0 г в сутки в виде двух инъекций). Можно применять внутривенно, чаще при неспецифической патологии. Выделяется из организма через почки.

Из побочных явлений, как и при других аминогликозидах, на первом месте находится ото- и нефротоксичность. Амикацин является мало применяемым препаратом при лечении туберкулеза.

Туберактиномицин. Применяется и название туберактина. Антибиотик из семейства *Streptomyces* — *Streptomyces griseoviridicillitis* var. *tuberceticus*. Принадлежит к группе аминогликозидов. Влияет в основном на *M. tuberculosis*, а также на некоторые грамположительные и —отрицательные бактерии. Существует полная перекрестная резистентность с виомицином и капреомицином.

Применяется парентерально — внутримышечно (*Tuberactinomycin sulfas*, дозы идентичны дозам стрептомицина). Максимальный уровень в крови создается спустя 1 — 2 часа. Выделяется из организма с мочой.

Побочные явления туберактиномицина и их предупреждение в целом аналогичны стрептомицину, канамицину и виомицину (хотя изменения в обмене электролитов не зарегистрированы).

Туберактиномицин применяется пока лишь в стране изготовления — в Японии.

Общие принципы антибактериального лечения

Принципом антибактериальной (т. е. этиопатогенетической) терапии в настоящее время является длительное (без

перерывов) комбинированное применение антибактериальных препаратов. В ходе такого лечения возможны только кратковременные перерывы в применении препаратов. Эти перерывы зависят от толерантности макроорганизма и от образования лекарственной устойчивости. В антибактериальном лечении исключительно важным является комбинированное применение препаратов, а не использование только одного (т. н. монотерапия). Это важно с точки зрения: 1) получения более высокого терапевтического эффекта (учитывая и потенцирующее влияние отдельных препаратов); 2) замедления развития лекарственной устойчивости (см. табл. 7). Последняя возникает довольно быстро при монотерапии. При применении антибактериальных препаратов важным является избежать:

1) комбинированного применения препаратов с одинаковыми побочными явлениями (понижение слуха, расстройства в функции почек и др.), например, использования ототоксических препаратов, как стрептомицина, канамицина и виомицина;

2) комбинации производных-гомологов одной группы препаратов, например, ГИНК и производных гидразида изоникотиновой кислоты. Отмена и замена их другими возможны из-за непереносимости больного;

3) комбинации препаратов с перекрестной резистентностью, например, одновременного применения этионамида (протионамида) и тиацетазона.

Антибактериальная терапия, как любая другая терапия, должна быть индивидуализированной. Это значит, что помимо учета особенностей больного-индивида тактика лечения зависит от общего характера контингента лечения, прежде всего от обширности патологических изменений, от наличия процессов распада и от выделения туберкулезных микобактерий и т. д. Выделение возбудителей туберкулеза имеет особое значение с точки зрения эпидемиологии. Определение бактериовыделения в свою очередь требует квалифицированной бактериологической службы и повторного проведения исследований (микроскопия, бактериология и др.).

Таблица 7

Резистентность микобактерий
туберкулеза к антибактериальным препаратам
(питательная среда Левенштейна-Йенсена)

Препарат	Рост микобактерий туберкулеза при концентрации препарата (мкг/мл)
Изониазид	1
Рифампицин	20
Стрептомицин	5
Этамбутол	2
Этионамид	30
Протионамид	
Канамицин	30
Виомицин	30
Циклосерин	50
ПАСК	1
Тиоацетазон	2

Лечение впервые выявленного
туберкулеза легких

К этому контингенту принадлежат больные, которые ранее не подвергались лечению антибактериальными препаратами и у которых специфический процесс в легких является свежим с превалированием инфильтративно-экссудативных явлений без образования необратимых патологических изменений и расстройств. Возможно наличие деструктивных изменений. Стенка распада в этих случаях эластична и способна к закрытию. Больные с впервые выявленным туберкулезом характеризуются главным образом наличием быстро размножающихся с интенсивным метаболизмом микобактерий и с ограниченным количеством так называемых персистированных форм. Поэтому чувствительность таких больных к антибактериальным препаратам весьма высокая. Обычно отсутствует лекарственная устойчивость к препаратам.

Исключение составляет редкое явление первичной резистентности.

Клинические формы могут быть различными. Благодаря ранней диагностике доминируют очаговый и инфильтративный туберкулез легких. Значительно реже наблюдаются различные формы диссеминированного туберкулеза. Комбинированное применение антибактериальных препаратов, их дозы и длительность применения у впервые выявленных больных зависят от характера процесса, обширности и тяжести его протекания. Лечение отличается, например, у больных с очаговым туберкулезом легких и при милиарном туберкулезе.

Самую тяжелую группу составляют больные с наличием деструктивных изменений в легких. Они обыкновенно одновременно выделяют туберкулезные микобактерии (определяемые микроскопически и методом посева или только бактериологически, т. е. методом посева).

Вторую группу больных, нуждающихся в длительном и интенсивном лечении, составляют больные с инфильтративными изменениями без распада в легких. Однако не исключено, что и такие больные могут выделять возбудителей туберкулеза (определяемых редко микроскопически, а главным образом бактериологически). Часть их не является бактериовыделителями.

Третью группу составляют так называемые малые формы легочного туберкулеза (в подавляющем большинстве очаговый туберкулез), при которых выделение туберкулезных микобактерий является редким и определяемым главным образом бактериологически.

За последние десятилетия в химиотерапии туберкулеза произошли определенные изменения. Они включают главным образом длительность лечения в связи с клиническим применением более новых антибактериальных препаратов (особенно рифампицина и этамбутола) и толерантность макроорганизма. Антибактериальное лечение можно разделить на: 1) конвенциональное и 2) краткосрочное.

При конвенциональной химиотерапии длительность антибактериального лечения обычно составляет 9 - 12 месяцев и больше при наличии соответствующих показаний. Такое лечение проходит в два этапа. Первый этап, т. е. период интенсивного

лечения, проводится обыкновенно в течение 2 – 3 месяцев (при показаниях – и дольше, например, 6 месяцев и больше). Длительность этого этапа зависит от характера легочного процесса (деструкция, инфильтративные изменения, бактериовыделение), от обширности и от скорости обратного развития патологических изменений (закрытие деструкции, рассасывание инфильтративных изменений и прекращение бактериовыделения). Это короче при небольших формах легочного туберкулеза (например, при очаговом туберкулезе).

В период интенсивной химиотерапии применяется комбинация трех наиболее сильных антибактериальных препаратов (во главе с изониазидом и рифампицином). Существенное значение имеют и пиразинамид, стрептомицин и этамбутол.

Типичными комбинациями в период интенсивного лечения являются:

ГИНК + рифампицин + пиразинамид

ГИНК + рифампицин + стрептомицин (использование последнего ограничивается
обычно 3 – 4 месяцами)

ГИНК + рифампицин + этамбутол

ГИНК + рифампицин + этионамид (протионамид)

ГИНК + стрептомицин + этамбутол.

На более позднем этапе лечения (при обратном развитии специфических изменений и клиническом улучшении) используют два препарата. Основными препаратами, применяемыми в период продолжения лечения, являются ГИНК, этамбутол, пиразинамид и этионамид (протионамид). В зависимости от толерантности, противопоказаний и других факторов можно применять препараты, не указанные здесь.

Все впервые выявленные туберкулезные больные подлежат госпитализации. Длительность пребывания в стационаре при деструктивных и обширных процессах – не менее 6, а при малых формах – не менее 3 месяцев.

9 – 12-месячное антибактериальное лечение, несмотря на клиническую эффективность, имеет и отрицательные черты, главным образом в виде непереносимости препаратов, трудности в проведении контроля систематического применения препаратов

и т. д. Дополнительно — экономическая сторона (в основном в развивающихся странах): достаточное и систематическое снабжение, финансирование и др. Поэтому (особенно в международном масштабе) внимание обращено на возможность укорочения химиотерапии. Пионером этого направления является проф.

Н. Рох из Англии. В настоящее время накоплен уже многолетний опыт в этом направлении, главным образом в развивающихся странах.

Краткосрочная, чаще всего длительностью 6 — 8 месяцев, химиотерапия основана на использовании комбинации антибактериальных препаратов с высокой активностью (обычно 3 — 4 препарата), которые обеспечивают быстрое уничтожение возбудителей туберкулеза, т. е. получение так называемого стерилизующего эффекта (в том числе возможно и среди персистирующих микобактерий). Комбинацией таких препаратов является главным образом одновременное применение ГИНК, рифампицина и пирразинамида. Показателем эффективности такого лечения является скорость прекращения выделения возбудителей туберкулеза после начала лечения, а также редкость или отсутствие обострений и рецидивов после окончания лечения.

Несмотря на длительные исследования и на некоторый полученный опыт (в основном в развивающихся странах), укороченная химиотерапия не нашла широкого распространения в развитых странах. Исследования такого рода продолжаются, в том числе и в Советском Союзе.

Во время клинически эффективного антибактериального лечения помимо субъективного улучшения состояния (в первую очередь благодаря исчезновению интоксикации) больного происходит закрытие деструкции, рассасывание инфильтративных изменений и прекращение бактериовыделения. Нормализуются (или имеют тенденцию к этому) различные лабораторные и функциональные показатели. Такие положительные сдвиги наблюдаются обычно уже в течение первых (2 — 3) месяцев антибактериального лечения, хотя полное закрытие деструкции возможно и значительно позже. При отсутствии этих сдвигов, особенно при сохранении первоначальной величины распада и бактериовыделения, надо своевременно подумать: 1) о недостаточности антибактериального лечения (комбинации, дозы, длительность,

применение больным); 2) о наличии резистентности и 3) о возможности применения хирургического лечения. Типичной клинической формой, при которой эффект консервативного лечения довольно часто невыраженный и медленный, является туберкулема легкого в фазе распада. В этих случаях, особенно при наличии больших, диаметром свыше 4 см, туберкулем, надо решить вопрос о хирургическом лечении (прежде всего в виде сегментарной резекции) в течение 3 - 4 месяцев или даже раньше после начала антибактериального лечения.

Больным с впервые выявленным туберкулезом очень редко (как показатель плохой противотуберкулезной работы) может оказаться и больной хроническим деструктивным туберкулезом, например, больной с фибрознокавернозным процессом. Проведение антибактериального лечения у такого больного является идентичным тому, какое проводится у раньше не леченных больных. Но результаты лечения хронического деструктивного процесса могут быть различными - при рассасывании инфильтративных изменений весьма часто в легких остаются остаточные полости. Сохраняется, даже увеличивается, фиброз. Но с антибактериальным лечением достигается главное: прекращение выделения микобактерий туберкулеза при наличии остаточных полостей и фиброзных изменений. В этих случаях необходимо подумать о возможности применения дополнительного хирургического лечения, особенно при ограниченных процессах.

Антибактериальное лечение осуществляется: 1) как правило, на начальных этапах в стационаре (минимально 3 - 6 месяцев) и 2) в стационарных (стационар или санаторий) или амбулаторных (диспансерных) условиях в более поздние этапы лечения. Пребывание в стационаре необходимо до прекращения бактериовыделения и закрытия деструкции. При санированных остаточных полостях возможно продолжение лечения амбулаторно. В последние годы большое внимание уделяется проведению контролируемого амбулаторного антибактериального лечения. Это отражено в методических указаниях, утвержденных МЗ СССР (Приказ министра здравоохранения СССР № 574 от 3 июня 1976 г.). В связи с повышением эффективности антибактериального лечения и с повышением частоты небольших (главным образом очаговых) форм туберкулеза, роль амбулаторного лечения расширит-

ся и в ближайшем будущем.

Применение антибактериальных препаратов обычно ежедневное. В лечебной практике используются и так называемые интермиттирующие применения — через день или через 2 — 3 дня. Интермиттирующий способ применения можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, в особенности на более поздних стадиях лечения.

Лечение ранее леченного деструктивного легочного туберкулеза

В эту группу входят в основном больные фибрознокавернозным и кавернозным туберкулезом легких. Сюда может относиться и хронический диссеминированный туберкулез легких с наличием каверны, туберкулома легкого с распадом, а также цирротический туберкулез с распадом.

Наиболее трудную группу из них составляют больные фибрознокавернозным туберкулезом легких. Туберкулезный процесс у них имеет длительный анамнез. Эти больные повторно лечились различными антибактериальными препаратами, у них часто отмечается выраженная лекарственная резистентность ко многим препаратам. Снижена толерантность к антибактериальным препаратам. Деструкция(ии) в легком (легких) в основном толсто-стенные-ригидные, которые обычно под действием консервативного лечения не закрываются. Характерным является бактериовыделение. В то же время в легких возникают фиброзные изменения с различными стойкими патофизиологическими расстройствами, особенно в гемодинамике. Периоды стабилизации могут чередоваться с реактивацией с образованием новых инфильтративных очагов. Может иметь место кавернизация с бронхогенной диссеминацией. Часто наблюдаются сопутствующие заболевания, нарушения функции печени и почек. Могут возникнуть нарушения со стороны других органсистем.

Представленный контингент больных наиболее трудный для лечения. Это объясняется и тем, что у этих больных часто наблюдаются отклонения в режиме жизни, особенно в виде злоупотребления алкоголем. Это, в свою очередь, вместе с хроническим характером легочного процесса затрудняет проведение

лечения и снижает его эффективность.

Задачей лечения является предупреждение новой вспышки и стабилизация существующего процесса, уменьшение бактериовыделения до полного прекращения с возможным дальнейшим использованием хирургического лечения. Последнему часто препятствуют значительное распространение легочного процесса и общее состояние больного.

При проведении лечения этих больных важно учитывать ранее использованные препараты, возможность наличия лекарственной устойчивости и результаты ее определения. От наличия лекарственной устойчивости зависит также выбор антибактериальных препаратов. Конечно, надо учитывать и туберкулостатическую активность препаратов, их различные фармакологические свойства (диффундирование, прохождение в пораженный очаг и т. д.), а также действие на различные субпопуляции микобактерий (особенно на внутриклеточно расположенные возбудители туберкулеза). Особое значение имеют рифампицин, этамбутол, ГИНК, пипразинамид и этионамид (протионамид). Их комбинированное использование может дать довольно благоприятные результаты. Наиболее эффективной комбинацией 3-х препаратов является: рифампицин, этамбутол и пипразинамид (этион-, протионамид) и рифампицин (этамбутол), ГИНК и пипразинамид (этион-, протионамид). При необходимости можно комбинировать даже 4 – 5 препаратов, в том числе и стрептомицин, в зависимости от лекарственной устойчивости и переносимости.

Существенным при использовании антибактериальных препаратов является регулярность и длительность лечения. Показатель эффективности осуществляемого лечения у данного контингента – уменьшение бактериовыделения до полного прекращения. Такое интенсивное лечение проводится в стационаре в условиях ежедневного использования препаратов. После прекращения бактериовыделения лечение можно продолжать амбулаторно (также интермиттирующим методом).

Исследования, проведенные под руководством Центрального научно-исследовательского института туберкулеза МЗ СССР (А. Г. Хоменко), показали, что у большинства больных фибрознокавернозным туберкулезом легких интенсивное лечение (ежедневное) тремя препаратами (в комбинации с рифампицином и этамбутолом

или с одним из них) можно ограничить 6-месячным курсом в стационаре в случае, если достигли отсутствия бактериовыделения (определяется в мокроте /в промывных водах бронхов/ бактериоскопически трижды с перерывами 2 - 3 дня). Позже продолжается амбулаторное (интермиттирующее) лечение с минимальным сроком в 6 месяцев. Такое лечение оказалось возможным у 74 % больных фибронокавернозным туберкулезом легких (у которых наблюдалось прекращение бактериовыделения в течение шести месяцев). Наряду с прекращением бактериовыделения изредка может наблюдаться и закрытие деструкции. Чаще отмечается образование остаточной полости с наличием фиброзных изменений в легких. В зависимости от стабилизации легочного процесса на дальнейших этапах лечение может оказаться хирургическим в зависимости от распространенности изменений. Это в свою очередь позволяет повысить эффективность лечения при данной форме туберкулеза.

Не всегда удается достичь прекращения бактериовыделения и положительного сдвига в клинико-рентгенологической картине в течение 6-месячного антибактериального лечения. В этих случаях становится необходимой модификация используемого антибактериального лечения в условиях более длительного стационарного лечения и по возможности более быстрое проведение оперативного лечения. При невозможности последнего (распространенность легочного процесса и другие противопоказания) показано длительное (1,5 - 2 года) антибактериальное лечение (стационарное, амбулаторное).

Как было показано, к хроническому деструктивному легочному туберкулезу могут относиться и кавернозный туберкулез, хронический диссеминированный туберкулез с наличием каверны, туберкулома легких с распадом и цирротический туберкулез легких с распадом.

Лечение этих форм в основном аналогично вышепредставленному. Так как наличие каверны у этих больных относительно кратковременное без выраженных фиброзных изменений, то чаще возможно ее закрытие в результате лечения. И здесь необходимо отметить возможность хирургического лечения, особенно при легочной туберкуломе с распадом.

Лечение внелегочного туберкулеза

Использование антибактериальных препаратов у больных внелегочным туберкулезом в основном не отличается от антибактериального лечения легочного туберкулеза. В географических условиях Эстонской ССР основным возбудителем туберкулеза является *M. tuberculosis*, очень редко и *M. bovis*. Предпочтительными препаратами являются ГИНК и ее производные, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, пиразинамид и этионамид (протионамид).

Различия могут наблюдаться в комбинациях антибактериальных препаратов, назначении и длительности применения. Это зависит, в первую очередь, от специфического процесса в пораженном органе. Например, при туберкулезе почек необходимо учитывать преимущественно состояние функции почек. От этого зависит проведение антибактериального лечения. Прежде всего надо исходить из аспекта возможной кумуляции препарата. При туберкулезе периферических лимфоузлов одним из дополнительных моментов антибактериального лечения является назначение препарата локально. Специального интенсивного лечения требует туберкулез мозговых оболочек (туберкулезный менингит). Эффективность и прогноз этой формы в прямом смысле слова зависят от времени начала лечения и интенсивности его. Показаны самые сильнодействующие и обладающие наибольшей дифундирующей способностью антибактериальные препараты, в особых случаях – даже эндолумбальное применение препарата (например, растворимый салюзид).

Эффективное антибактериальное лечение внелегочного туберкулеза при многих формах создает предпосылки для использования хирургического лечения. Например, при костно-суставной, урогенитальной и других формах. В результате значительно повышается эффективность лечения внелегочного туберкулеза, а также создаются благоприятные условия для клинического излечения.

Лечение рецидивов туберкулеза

В определенных условиях (ухудшение жизненно-важных усло-

вий, сопутствующие заболевания, вредные привычки и др.) может возникнуть реактивация туберкулезного процесса – рецидив или вспышка, ранняя или поздняя (III и VII диспансерные группы легочного и V B группа внелегочного туберкулеза). Больных с рецидивом в прошлом часто лечили разными антибактериальными препаратами. Поэтому возможно наличие лекарственной устойчивости. Этим обусловлено особое внимание к определению лекарственной устойчивости в начале лечения и внесение необходимых корректур во время лечения. Можно также сразу в начале лечения исключить препараты, раньше наиболее длительно применяемые, до выяснения результатов лекарственной устойчивости (хотя она может со временем ослабевать до восстановления полной чувствительности). При проведении лечения надо также использовать два-три антибактериальных препарата, в первую очередь препараты I группы. При необходимости и по показаниям их следует использовать в комбинации со II, а также с препаратами III группы (особенно с теми, которые раньше не использовались), в зависимости от характера процесса (наличие деструкции, выделение туберкулезных микобактерий) и распространенности. Лечение проводится сначала в стационаре, затем амбулаторно.

Профилактические курсы лечения – химиопрофилактика

В результате клинически эффективного антибактериального лечения происходит закрытие деструкций, прекращение бактериовыделения и рассасывание инфильтративных очагов. Обратное развитие специфических изменений обычно не бывает полным. Типичным является образование остаточных изменений (плотные очаги, рубцевание), в которых сохраняются жизнеспособные возбудители туберкулеза и существует потенциальная опасность реактивации процесса – новая вспышка, рецидив, в зависимости от условий жизни и др. факторов.

Для предупреждения реактивации соответствующим лицам надо проводить профилактические курсы лечения, обычно 1 – 2 раза в год, продолжительностью 2 – 3 месяца (особенно весной и осенью). Чаще используемые препараты – ГИНК, этамбутол,

этионамид. Соответствующие курсы проводятся амбулаторно под контролем туберкулезного диспансера, в основном двумя препаратами (также интермиттирующим методом). Возможно также проведение профилактических курсов лечения в санаториях.

Антибактериальные препараты можно назначать для профилактики людям, находящимся в контакте с бактериовыделителями — членам семьи, сослуживцам и др. Чаще применяемым препаратом в данном случае является ГИНК, длительность применения — 2 — 3 месяца.

Потенцирование антибактериального лечения туберкулеза

Как было сказано выше, антибактериальное лечение в современном лечении туберкулеза является основным методом. Его высокую эффективность должны обеспечить, с одной стороны, подходящие комбинации препаратов, правильная дозировка, систематичность использования, полный курс лечения и исключение токсико-аллергических побочных явлений. Учитывать нужно и отсутствие противопоказаний, а также возможность приобретенной лекарственной устойчивости.

С другой стороны, эффективность антибактериального лечения можно повысить различными способами патогенетического лечения (инсулин, анаболические стероиды, гепарин и др.). Особую важность представляют два способа воздействия разного направления. Первый из них — противовоспалительное действие глюкокортикоидов, используется при доминировании инфильтративных процессов для ускорения рассасывания. Второй способ направлен на стимуляцию репаративных процессов. Это достигается применением физиотерапевтических методов (ультразвук, индуктотерапия и др.) и туберкулинотерапией.

Вопросы повторения различного выбора

1. Основные этапы антибактериального лечения туберкулеза с исторической точки зрения:
 - а) 1934 - 1936
 - б) 1940 - 1942
 - в) 1944 - 1946
 - г) 1950 - 1952
 - д) 1952 - 1954
 - е) 1960 - 1962
 - ё) 1961 - 1963
 - ж) 1966 - 1968
2. С синтезом и применением каких препаратов связаны основные этапы развития антибактериального лечения:
 - а) стрептомицин
 - б) ПАСК
 - в) изониазид
 - г) этамбутол
 - д) этионамид
 - е) пиразинамид
 - ё) канамицин
 - ж) рифампицин
 - з) виомицин
 - и) циклосерин
 - й) тиацетазон
3. Определение действия антибактериальных препаратов (I-6) в зависимости от их внутри- и внеклеточной активности (а-в):
 - а) в основном внутриклеточная активность
 - б) внутри- и внеклеточная активность
 - в) бактериостаз
 1. изониазид
 2. этамбутол
 3. рифампицин
 4. тиацетазон
 5. ПАСК

6. пиразинамид
4. Препараты I группы:
- а) стрептомицин
 - б) изониазид
 - в) рифампицин
 - г) этамбутол
 - д) пиразинамид
 - е) цикloserин
5. Препараты II группы:
- а) стрептомицин
 - б) изониазид
 - в) этамбутол
 - г) рифампицин
 - д) пиразинамид
 - е) ПАСК
 - ё) тиацетазон
 - ж) виомицин
 - з) этионамид
6. Препараты III группы:
- а) этамбутол
 - б) изониазид
 - в) пиразинамид
 - г) ПАСК
 - д) тиацетазон
 - е) цикloserин
 - ё) рифампицин
7. Производные ГИНК (гидразоны):
- а) пиразинамид
 - б) фтивазид
 - в) тиацетазон
 - г) растворимый салюзид
 - д) цикloserин
 - е) этионамид
 - ё) метазид
8. Препараты с возможными ототоксическими побочными явлениями:
- а) изониазид
 - б) этамбутол
 - в) стрептомицин

- г) этионамид
 - д) рифампицин
 - е) канамицин
 - ё) виомицин
9. Препараты, вызывающие возможную недостаточность витамина В₆:
- а) рифампицин
 - б) изониазид
 - в) стрептомицин
 - г) пиразинамид
 - д) фтивазид
10. Препараты с более выраженным гепатотоксическим побочным действием:
- а) рифампицин
 - б) стрептомицин
 - в) изониазид
 - г) этамбутол
 - д) пиразинамид
 - е) канамицин
 - ё) этионамид
 - ж) циклосерин
11. Препараты с более выраженным невротоксическим побочным действием:
- а) рифампицин
 - б) пиразинамид
 - в) этамбутол
 - г) изониазид
 - д) ПАСК
 - е) стрептомицин
 - ё) циклосерин
12. Какие препараты действуют только на микобактерии туберкулеза?
- а) стрептомицин
 - б) изониазид
 - в) этионамид
 - г) рифампицин
 - д) канамицин
 - е) этамбутол

- ё) тиацетазон
 - ж) пиразинамид
13. Сопоставление побочных явлений (а-ж) с соответствующими антибактериальными препаратами (I-8):
- а) периферический неврит
 - б) расстройства функции печени
 - в) расстройства слуха
 - г) расстройства зрения
 - д) расстройства равновесия
 - е) желто-оранжевый цвет мочи
 - ё) повышение концентрации мочевой кислоты в крови
 - ж) расстройства в обмене Na и K
- 1. изониазид
 - 2. этамбутол
 - 3. рифампицин
 - 4. пиразинамид
 - 5. стрептомицин
 - 6. ПАСК
 - 7. виомицин
 - 8. этионамид
14. неподходящие комбинации препаратов:
- а) этионамид - протионамид
 - б) изониазид - рифампицин
 - в) изониазид - фтивазид
 - г) стрептомицин - канамицин
 - д) изониазид - этамбутол
 - е) изониазид - салюзид
 - ё) метазид - изониазид
 - ж) стрептомицин - виомицин
 - з) рифампицин - пиразинамид
15. Типичные комбинации препаратов в период интенсивного лечения:
- а) изониазид + ПАСК + тиацетазон
 - б) рифампицин + изониазид + стрептомицин
 - в) изониазид + рифампицин + этамбутол
 - г) циклосерин + тиацетазон + канамицин
 - д) изониазид + стрептомицин + виомицин
 - е) рифампицин + изониазид + пиразинамид

ОТВЕТЫ

1. в, д, ё, ж.
2. а, в, г, ж.
3. а - 6; о - 1, 2, 3; в - 4, 5.
4. о, в.
5. а, в, д, ж, з.
6. г, д.
7. о, г, ё.
8. в, е, ё.
9. о, д.
10. а, в, д, ё.
11. в, г, е, ё.
12. о, в, е, ё, ж.
13. а - 1, 5; о - 1, 3, 4, 8; в - 5, 7; г - 2; д - 5, 7;
е - 3; ё - 4; ж - 7.
14. а, в, г, е, ё, ж.
15. о, в, е.

ЛИТЕРАТУРА

1. Die Chemotherapie der Tuberkulose. Herausgegeben vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Hamburg, 1982, S. 55.
2. Rox W. Short Course Chemotherapy For Tuberculosis. - In: Recent Advances In Respiratory Medicine. Ed. by D. C. Flenley. - Edinburgh-London-Melbourne-New York: Churchill Livingstone, 1980, vol. 2, p. 183-203.
3. Kohout J. Chemotherapie der Tuberkulose: Ein Compendium für Klinik und Praxis.-Wien: Facultas-Verlag, 1977, S. 98.
4. Praeger Monographs In Infectious Disease. Tuberculosis. Ed. by D. Schlossberg. - New York: Praeger Publishers, 1983, vol. 2, p. 361.
5. Ross J. D., Horne N. W. Modern Drug Treatment In Tuberculosis. 6th Ed. - London: The Chest, Heart and Stroke Association, 1983, p. 123.
6. Tuberculosis Chemotherapy in the 1980's. A Synopsis. Lederle Laboratories. - New Jersey: American Cyanamid Company, 1982, p. 19.
7. Tuberculosis Control: Report of a Joint IUAT/WHO Study Group. - Geneva: WHO Technical Report Series, 1982, No. 671, p. 26.
8. Youmans G. P. Tuberculosis. - Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders Company, 1979, p. 511.
9. Мамолат А. С., Чернушенко Е. Ф. Побочные реакции при антибактериальной терапии больных туберкулезом. - Киев: Здоров'я, 1975. - 133 с.
10. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом. - М.: Медицина, 1970. - 400 с.
11. Рудой Н. М., Чубаков Т. Г. Туберкулез легких и алкоголизм. - М.: Медицина, 1985. - 172 с.
12. Туберкулез органов дыхания / Под ред. А. Г. Хоменко. - М.: Медицина, 1981. - 560 с.
13. Химиотерапия больных туберкулезом легких: Методические указания. М., 1983. - 79 с.
14. Химиотерапия туберкулеза / Под ред. А. Г. Хоменко. - М.:

Медицина, 1980. - 278 с.

15. Чуканов В. И. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с использованием рифампицина и индивидуализацией длительности лечения: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1983. - 38 с.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА.
Учебно-методическое пособие по курсу туберкулеза.
Составитель Хейнарт С и л а с т у.
На русском языке.
Тартуский государственный университет.
ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Вийкооли, 18.
Ответственный редактор Х. Левоник.
Корректор Л. Оноприенко.
Подписано к печати 2.07.1986.
Формат 60х84/16.
Бумага ротаторная.
Машинопись. Ротапринт.
Условно-печатных листов 2,79.
Учетно-издательских листов 2,58. Печатных листов 3,0.
Тираж 400.
Заказ № 641.
Цена 10 коп.
Типография ТГУ, ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Тийги, 78.